

**COMPOSICIONES VACUNALES OBTENIDAS A PARTIR
STREPTOMYCES.**

Resumen.

- 5 La presente invención se relaciona con el campo de la inmunología, específicamente con el control de enfermedades infecciosas causadas por micobacterias, basado en el uso de vacunas para la prevención de estas enfermedades. Con la presente invención se desarrollaron vacunas basadas en el uso de cepas vivas de *Streptomyces* expresando o no antígenos de *M.*
- 10 *tuberculosis*, las cuales demostraron su capacidad protectora frente al reto con BCG y *M. tuberculosis* después de ser administradas por distintas vías. Forma parte de la presente invención el uso de cepas de *Streptomyces* para la expresión de antígenos heterólogos de interés vacunal.

15

20

25

COMPOSICIONES VACUNALES OBTENIDAS A PARTIR
STREPTOMYCES.

Memoria Descriptiva.

- 5 La presente invención se relaciona con el campo de la inmunología, específicamente con el control de enfermedades infecciosas causadas por micobacterias, específicamente con el desarrollo de vacunas basadas en el uso de cepas vivas de *Streptomyces* que expresan o no antígenos de *M. tuberculosis*, las cuales demostraron su capacidad protectora frente al reto con
- 10 BCG y *M. tuberculosis* después de ser administradas por distintas vías.

Entre las micobacterias se encuentran patógenos importantes para el hombre y los animales, entre ellas *Mycobacterium tuberculosis* que causa la tuberculosis, *Mycobacterium leprae* el cual es responsable de la lepra, *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracelulare* productores de la

15 tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos, así como otras micobacterias que con menor frecuencia causan enfermedades en el humano (Somner HM, Good RC. *Mycobacterium*. En: Manual of clinical Microbiology, 4 ed. Washington D.C: An society for Microbiology; 1985. p.216-248., Orme IM. Immunity to mycobacteria. *Current Opinión in Immunology*. 1993; 5: 497-502)

- 20 En el caso de los animales, se destacan *Mycobacterium avium* subsp. pararatuberculosis el cual causa la Enfermedad de Jones en rumiantes y *Mycobacterium bovis*, que causa la tuberculosis del ganado vacuno (Dannenberg Am. Patogenesis of tuberculosis: native and acquired resistance in animals and humans. In Leive L, Schelesinger D (eds). *Microbiology*. 1984, p344-354).
- 25

Entre las enfermedades micobacterianas más importantes en el hombre se encuentra la tuberculosis (TB) que constituye un problema de salud en todo el mundo y es la primera causa de muerte asociada a enfermedades infecciosas, a

pesar de la vacunación con BCG y del uso de un gran número de drogas para su control (Dolin PJ, Raviglione MK, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull Who.* 2001; 72: 213).

Se estima que la tercera parte de la población mundial ha sido infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año 8 millones de personas en todo el mundo desarrollan la TB activa y mueren 3 millones. La coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), representa del 3 al 5% de los casos (Dolin PJ, Raviglione MK, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull Who.* 1994; 72: 213).

Debido a la gran extensión de la enfermedad se requieren del desarrollo de nuevos y mejores métodos diagnósticos, preparados vacunales y agentes terapéuticos (Collins FM. Tuberculosis: The Return of an Old Enemy. *Critical Reviews in Microbiology.* 1993; 19: 1-16).

En cuanto al tratamiento, este se basa en combinaciones de medicamentos, administrados a relativamente altas dosis, por largos períodos de tiempo y con toxicidad asociada, lo cual dificulta la implementación de los programas de tratamiento controlado (McCarthy M. Experts see progress in fight against tuberculosis *Lancet.* 2002; 359:2005). En este sentido, sería deseable la disminución de los tiempos de tratamiento, favoreciendo de esta forma la aplicación de los programas de control y el cumplimiento del mismo, lo que evitaría el surgimiento de cepas resistentes. La disminución de las dosis de los fármacos empleados sería también un elemento de utilidad que disminuiría la toxicidad del tratamiento.

El surgimiento de cepas con resistencia múltiple a drogas es un problema creciente en la actualidad que demanda el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para el elevado número de pacientes que las alberga (50 millones) y para el creciente número de casos con estas características que se presentarán en el futuro (McCarthy M, News. Experts see progress in fight against tuberculosis. *Lancet.* 2002; 359:2005; Hopewell PC. Tuberculosis Control: How the world has changed since 1990. *Bull. World Health Org*

2002, 80:427, Freire M, Rosigno G Joining forces to develop weapons against TB: together we must. Bull. World Health Org 2002, 80:429).

Adicionalmente, existen múltiples especies de micobacteria que producen enfermedad en el hombre para las que no se cuenta con un tratamiento
5 adecuado.

El BCG es la única vacuna antituberculosa existente actualmente para uso humano. En el mundo han sido administradas alrededor de tres billones de dosis. Su eficacia varía ampliamente dependiendo de la cepa empleada, el estado nutricional, fondo genético, envejecimiento y presencia de infecciones
10 intercurrentes. Se considera que su uso solo es eficaz en la prevención de las formas graves de la enfermedad (miliar y meníngea) en la infancia y que no tiene valor para la prevención de la tuberculosis pulmonar, por lo que es muy urgente la necesidad de desarrollar nuevos preparados vacunales (Hirsch LS, Johnson-JL, Ellner JJ. Pulmonary tuberculosis. Curr-Opin-Pulm-
15 Med1999;5(3):143-50; Jacobs GG, Johnson JL, Wallis RS. Tuberculosis vaccines: how close to human testing. Tuber Lung Dis 1997;78:159-169; Ginsberg AM. What's new in tuberculosis vaccines? Bull. World Health Org 2002, 80:483).

Las estrategias mas importantes de desarrollo de vacunas contra la tuberculosis incluyen el uso de cepas inactivadas, cepas atenuadas
20 genéticamente o no, vacunas de ácidos nucleicos, vacunas de subunidades y cepas vivas atenuadas expresando antígenos de *M. tuberculosis*.

Las vacunas inactivadas tienen como desventaja el hecho de que por tratarse de microorganismos muertos, estos tienen una capacidad protectora
25 disminuida, debido fundamentalmente por la imposibilidad de persistir "in vivo" y la falta de expresión de proteínas relevantes para la protección como son las proteínas de secreción.

En el caso de las cepas atenuadas genéticamente o no, su principal desventaja es la posibilidad de reversión a la virulencia después de administradas, lo cual
30 genera preocupaciones desde el punto de vista de su seguridad en humanos.

Las vacunas de ácidos nucleicos, a pesar de constituir una estrategia promisoría, hasta el momento en general en humanos no han logrado niveles de inmunogenicidad adecuados.

En cuanto a las vacunas de subunidades, por tratarse de componentes purificados a partir del microorganismo u obtenidos por vía recombinante, se plantea que no poseen el mismo potencial de inmunogenicidad que los microorganismos vivos, lo cual dificulta el logro de respuestas protectoras, fundamentalmente en lo referido a la estimulación de respuestas celulares de tipo de células T Auxiliadoras tipo 1 (TH 1).

La estrategia de expresión de antígenos de interés vacunal en cepas vivas atenuadas es una de las estrategias más prometedoras en el campo del desarrollo de vacunas de nueva generación contra la tuberculosis, sin embargo, hasta el momento no se han llevado ensayos clínicos con esta variante. Un elemento de importancia de esta estrategia radica en la selección del vector de expresión, que en dependencia de la cepa seleccionada podría implicar complicaciones desde el punto de vista regulatorio similares a las que se confronta con el uso de cepas vivas atenuadas.

Teniendo en cuenta que *Streptomyces* y *M. tuberculosis* pertenecen a la misma clase, que comparten una gran cantidad de genes y antígenos, unido al hecho de la probada inocuidad de *Streptomyces* para el hombre y la amplia utilización que estas bacterias han tenido en la producción de fármacos para uso humano, así como el amplio desarrollo de métodos de expresión de proteínas heterólogas en este sistema, incluyendo proteínas de *M. tuberculosis*, se diseñó, mediante la presente invención, el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis que emplean como principio activo cepas vivas de *Streptomyces*, las cuales pueden expresar o no antígenos de *M. tuberculosis*, y que son administradas por distintas vías, incluyendo la mucosal.

Las preparaciones vacunales de la presente invención comprenden una variedad de principios activos derivados del microorganismo *Streptomyces*, entre los que se encuentran:

- Streptomyces (cepa salvaje)
- Streptomyces recombinante que expresa el antígeno Apa de *M. tuberculosis*

La cepa salvaje utilizada en la presente invención es una cepa industrial, no
5 patógena, de amplia utilización en la producción de medicamentos para el hombre.

Sorprendentemente se observó una marcada inmunogenicidad humoral y celular de las cepas después de su administración por distintas vías. Las respuestas obtenidas se dirigieron contra los antígenos de la cepa utilizada en
10 la inmunización (*Streptomyces*), contra el antígeno de *M. tuberculosis* expresado en la misma (Apa), así como contra otros antígenos de *M. tuberculosis* y BCG (Ejemplo 1), lo cual confirmó la comunidad de antígenos existente entre *Streptomyces* y Micobacteria y la amplia reactividad cruzada de los mismos. Este hecho avaló la posibilidad del uso de estas cepas como
15 vacunas frente a *M. tuberculosis*.

Otro hecho que avala su uso es su incapacidad para colonizar y para causar lesiones histopatológicas en el hospedero, hechos que reafirman su inocuidad (Ejemplo 2)

Estas cepas son aplicables profilácticamente para la prevención de la
20 tuberculosis, quedando demostrado en todas las vías de administración utilizadas, la inducción de un estado de protección frente a *M. tuberculosis* y BCG (Ejemplo 3).

Las composiciones de la presente invención produjeron una disminución significativa de los niveles de infección pulmonar con BCG y *M. tuberculosis*
25 en un modelo de infección en ratones (Ejemplo 3).

La presente invención aborda de manera novedosa la prevención de las enfermedades causadas por micobacterias, en particular contra la tuberculosis, a través del empleo de vacunas basadas en cepas de *Streptomyces*. Es de particular novedad el empleo de cepas de *Streptomyces*, aspecto éste no

conocido en modo alguno a partir del estado del arte. Resulta igualmente novedoso que dichas cepas resultaron efectivas tanto por la vía mucosal como parenteral.

Resultó significativo que las cepas de *Streptomyces* pueden ser utilizadas como vectores vivos de expresión de antígenos de interés vacunal lo cual no ha sido reportado en el estado del arte abriendo la posibilidad de utilización de estas cepas para la expresión de antígenos no micobacterianos permitiendo su uso para la prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas, tumorales, autoinmunes y en la prevención del embarazo.

La presente invención será descrita a través de los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1. Estudio de Inmunogenicidad

Para determinar la capacidad inmunogénica del *Streptomyces* se realizó un experimento donde se tomaron cuatro grupos de ratones Balb/c. Los ratones del primer grupo funcionaron como control negativo, a los del segundo grupo se les inocularon 10^6 UFC de *Streptomyces lividans* y a los del tercer y cuarto grupo se les inocularon 4×10^6 UFC de BCG por vía intraperitoneal y subcutánea respectivamente. A cada grupo se le administraron tres dosis iguales con intervalos de 21 días entre ellas, se obtuvieron los sueros a los 5 meses de la primera inoculación.

Para detectar en los sueros de los animales la presencia de anticuerpos contra *Streptomyces*, *M. tuberculosis* y contra BCG, se realizó un ELISA recubriendo con células completas de *Streptomyces* y otro de BCG y con un lisado de *M. tuberculosis*.

Al analizar los resultados se puso de evidencia que en los animales inmunizados con *Streptomyces* se detectaron, mediante el ELISA de células completas de *Streptomyces*, que habían títulos de anticuerpos contra este microorganismo significativamente superiores con respecto a los animales del grupo control negativo, pero no con respecto a los ratones inmunizados con BCG. Es tentativo pensar que el microorganismo en estudio *per se* fue

reconocido como extraño por el sistema inmune y dio lugar al desarrollo de una respuesta, además también se podría especular sobre la posibilidad de antígenos compartidos entre BCG y *Streptomyces*. En los grupos de animales inmunizados con BCG se detectaron, mediante el ELISA de células completas de BCG, títulos de anticuerpos contra la vacuna, significativamente superior a los animales inmunizados con *Streptomyces* y a los del control negativo. Resultados similares se obtuvieron al detectar la respuesta de anticuerpos de los animales inmunizados con *Streptomyces* y con BCG en el ELISA recubierto con antígenos de *M. tuberculosis*.

10 Ejemplo 2. Estudio de biodistribución

Con el objetivo de conocer si el *Streptomyces* era capaz de colonizar y/o causar lesiones histopatológicas en el hospedero, se diseñó un experimento donde se inocularon con 3 dosis diferentes de UFC de *Streptomyces*, por vía intramuscular o intranasal a ratones Balb/c. A los 6 y 12 días se realizó el sacrificio de los animales en condiciones de esterilidad y se tomaron muestras de pulmón, hígado, riñón, bazo y corazón para cultivo en medio selectivo y para estudio histopatológico. Como resultado del estudio microbiológico se evidenció que en ningún órgano de los animales inoculados con esta bacteria se obtuvo crecimiento de la misma. El estudio anatomopatológico concluyó que no habían alteraciones en las muestras analizadas.

Teniendo en cuenta la inocuidad del microorganismo, la similitud a nivel de secuencia de genes individuales y clusters de genes similares con *Mycobacterium tuberculosis* y las amplias posibilidades que tiene para la expresión y producción de antígenos heterólogos, se clonó en un vector de expresión el gen de la proteína Apa de *M. tuberculosis* y se expresó en *Streptomyces lividans* para su utilización como vector vivo vacunal.

Se inocularon ratones Balb/c con *Streptomyces* recombinante. Otros dos grupos de animales fueron inmunizados con BCG y con proteína Apa respectivamente. Un cuarto grupo de animales se inmunizará con *Streptomyces*. Se administraron tres dosis con intervalos de 21 días entre cada

una. Tres semanas después de la última inmunización se extrajo sangre del plexo retrorbital y el suero de los animales fue testado mediante ELISA de células completas de BCG, ELISA de células completas de *Streptomyces* y un ELISA indirecto de proteína Apa de *M. tuberculosis*. Posteriormente, se realizó un estudio de protección frente al reto con BCG y con *M. tuberculosis*.

Ejemplo 3. Experimentos de reto

Se realizó un estudio de protección con BCG donde se utilizaron 3 grupos de ratones Balb/c que se inocularon cada 21 días con BCG, *S. lividans* y *S. lividans* recombinante expresando la proteína Apa de *M. tuberculosis*. Un cuarto grupo fue tomado como control. A los 21 días de la última inoculación todos los ratones fueron infectados con 10^6 células de BCG contenidos en 50 μ l por vía intranasal. A las 24, 72 horas, 21 días y 2 meses los ratones fueron sacrificados en condiciones de esterilidad, se les extrajo el pulmón derecho, se desinfectó y maceró en 1 ml de solución salina, una porción de este macerado fue sembrado por duplicado en medio Ogawa y a los 28 días se hizo el conteo de UFC y se calculó el número de UFC/mg de tejido para cada caso. Los resultados del primer sacrificio se muestran en la Figura 2.

Otro estudio de protección similar se realizó pero frente al *M. tuberculosis* determinando el conteo de UFC, realizando un estudio histopatológico y de citometría de flujo del lavado traqueobronquial arribando a resultados similares a los obtenidos con BCG.

Ventajas de la solución propuesta.

El uso de este tipo de cepas como vacunas frente a las infecciones por micobacterias en especial frente a la tuberculosis tiene como ventajas el uso de cepas no patógenas lo que permite el uso de las cepas vivas en humanos, lo cual garantiza una adecuada inmunogenicidad y estimulación de las respuestas inmunes relevantes para la protección.

Otra ventaja de este tipo de cepas es el amplio conocimiento de su genética y el elevado grado de desarrollo de los métodos de transformación genética y de expresión en altos niveles de proteínas heterólogas en estos hospederos entre

las que se incluyen las de *M. tuberculosis* lo que permite el desarrollo de cepas de *Streptomyces* expresando altos niveles de proteínas de *M. tuberculosis*, de preferencia en forma secretada lo que garantiza una elevada inmunogenicidad y capacidad protectora.

- 5 Otra de las ventajas radica en la amplia experiencia que existe con el uso industrial de estas cepas para la producción de medicamentos de uso humano lo que garantiza la producción industrial de estas vacunas.

En el caso particular de infecciones por micobacterias la demostración de la capacidad protectora de la administración por vía de mucosas asegura la inducción de respuestas protectoras a nivel de la puerta de entrada del microorganismo. La vía de administración mucosal asegura una vía fácil y versátil de aplicación en el sitio de entrada de estos microorganismos, favoreciendo el bloqueo de la infección y por lo tanto el efecto profiláctico.

- 10 Otra de las ventajas es el amplio espectro de actividad contra distintos tipos de micobacteria demostrado por la protección inducida frente a *M. tuberculosis* y BCG, lo que garantiza su uso para la prevención de un amplio espectro de enfermedades por micobacterias.

También las cepas de *Streptomyces* transformadas genéticamente y expresando antígenos de interés vacunal no micobacterianos pueden ser utilizadas para la profilaxis o terapéutica de enfermedades infecciosas no micobacterianas, autoinmunes, alérgicas, tumorales, así como la prevención del embarazo.

Breve descripción de las figuras.

Figura 1.

Los valores representan los promedios de las densidades ópticas correspondientes a muestras de 3 grupos de ratones inmunizados con *Streptomyces*, BCG por vía intraperitoneal y BCG por vía subcutánea respectivamente, determinados en un ELISA de células completas de *Streptomyces*.

10 Figura 2:

Resultado del experimento de reto con BCG en tres grupos de ratones Balb/c inmunizados con BCG, *S. lividans* y *S. lividans* recombinante respectivamente. Los valores representan los promedios de los log de las UFC/mg de tejido para cada grupo estudiado, al mes (barra negra) y a los dos meses (Barra blanca)

COMPOSICIONES VACUNALES OBTENIDAS A PARTIR STREPTOMYCES.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composiciones vacunales obtenidas a partir *Streptomyces* caracterizadas porque comprenden como principio activo una o más cepas salvajes del género *Streptomyces* o cepas mutantes o recombinantes derivadas de las mismas, así como un excipiente apropiado.
- 10 2. Composición vacunal según la reivindicación 1 caracterizada porque dichas cepas de *Streptomyces* son cepas vivas.
3. Composición vacunal según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizada porque dichas cepas de *Streptomyces* son *Streptomyces lividans*, *Streptomyces coelicolor* y *Streptomyces Sp.*
- 15 4. Composición vacunal según la reivindicación 1 caracterizada porque dichas cepas recombinantes de *Streptomyces* expresan uno o más antígenos heterólogos de interés vacunal.
5. Composición vacunal según la reivindicación 4 caracterizada porque dichas cepas recombinantes de *Streptomyces* expresan uno o más
- 20 antígenos de *Mycobacterium. tuberculosis*
6. Uso de la composición vacunal de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la prevención o terapéutica de enfermedades infecciosas.
7. Uso según la reivindicación 6 para la prevención o terapéutica de infecciones causadas por micobacterias.
- 25 8. Uso según la reivindicación 7 para la prevención o terapéutica de la tuberculosis.
9. Uso de la composición vacunal de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la prevención o terapéutica de enfermedades tumorales.

10. Uso de la composición vacunal de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la prevención o terapéutica de enfermedades autoinmunes.
11. Uso de la composición vacunal de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la prevención o terapéutica de enfermedades alérgicas.
- 5 12. Uso de la composición vacunal de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la prevención del embarazo

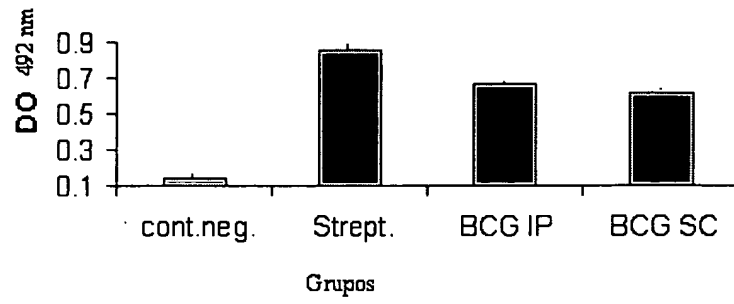
10

15

20

25

Figura 1

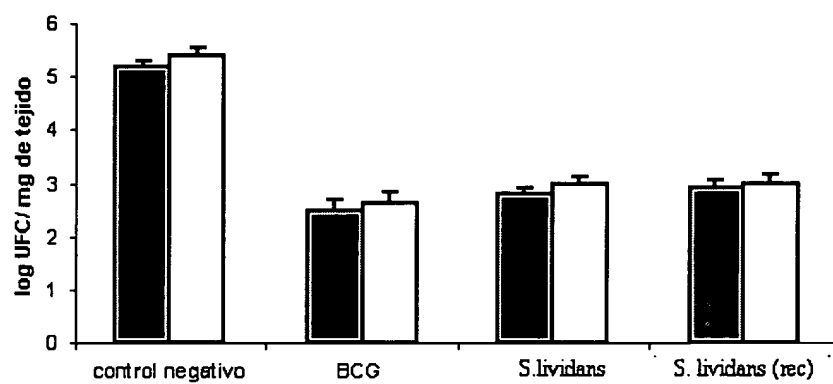


5

10

Figura 2

5



10

15

Nombre: María Elena Sarmiento García San Miguel

CI: 56103009317

Dirección Particular: Ave 1ra. No. 1207 Apto 2 entre 12 y 14 , Miramar,
Playa, C. Habana.

5 **Telf:** 203 8088

Organismo y Centro de trabajo: Consejo de Estado, Instituto Finlay Centro
de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros.

Dirección del Centro de trabajo: Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202, La
Coronela, La Lisa, Ciudad Habana, Cuba.

10 **Profesión u Oficio:** Investigador Titular

Fax: 53 7 208 60 75

Email: mesarmientos@finlay.edu.cu

Firma:

Fecha:

15 **Nombre:** Armando Acosta

CI: 55123003188

Dirección Particular: Ave 1ra. No. 1207 Apto 2 entre 12 y 14 , Miramar,
Playa, C. Habana.

Telf: 203 8088

20 **Organismo y Centro de trabajo:** Consejo de Estado, Instituto Finlay Centro
de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros

Dirección del Centro de trabajo: Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202, La
Coronela, La Lisa, Ciudad Habana, Cuba.

Profesión u Oficio: Investigador Titular

25 **Fax:** 53 7 208 60 75

Email: aracosta@finlay.edu.cu

Firma:

Fecha:

Nombre: Carlos Román Vallín Plous

CI 45052202281

Dirección Particular: Calle 170 BCE-3 apto 4 entre 1ra y 5ta Reparto Flores,
Playa, Ciudad Habana, Cuba

5 **Telf:** 271 40 69

Organismo y Centro de trabajo : MINSAP, CQF

Dirección del Centro de trabajo: Calle 200 y 21 Atabey, Cubanacán, Playa,
Ciudad Habana, Cuba.

Profesión u Oficio: Investigador Titular

10 **Fax:** 537-336471

Email: val@infomed.sld.cu

Firma:

Fecha:

Nombre: Nesty Olivares

15 **CI** 70030409311

Dirección Particular:

Telf: -98 8070

Organismo y Centro de trabajo: Consejo de Estado, Instituto Finlay Centro
de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros

20 **Dirección del Centro de trabajo:** Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202, La
Coronela, La Lisa, Ciudad Habana, Cuba.

Profesión u Oficio: Médico

Fax: 53 7 208 60 75

Email: nolivares@finlay.edu.cu

25 **Firma:**

Fecha:

Nombre: Yamilé López Hernández

CI 74111610536

Dirección Particular: Calle 156 No. 6920 entre 69 y 71 La Lisa, Ciudad Habana, Cuba.

5 **Telf:** -

Organismo y Centro de trabajo: Consejo de Estado, Instituto Finlay Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros

Dirección del Centro de trabajo: Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202, La Coronela, La Lisa, Ciudad Habana, Cuba.

10 **Profesión u Oficio:** Lic. Bioquímica

Fax: 53 7 208 60 75

Email: ylopez@finlay.edu.cu

Firma:

Fecha:

15 **Nombre:** Caridad Rodríguez Valdés

CI: 66031414917

Dirección Particular: Chaple No. 764 apto 1 entre Vía Blanca y Sta Lutgarda, Palatino, Cerro, Ciudad Habana, Cuba

Telf: -

20 **Organismo y Centro de trabajo :** MINSAP, CQF

Dirección del Centro de trabajo: Calle 200 y 21 Atabey, Cubanacán, Playa, Ciudad Habana, Cuba.

Profesión u Oficio: Especialista Farmacéutica

Fax: 537-336471

25 **Email:** val@infomed.sld.cu

Firma:

Fecha:

Nombre: Máximo Martínez Benítez

CI: 69091400666

Dirección Particular: 5ta Ave No. 18408 entre 184 y 186 Reparto Flores,
Playa, Ciudad Habana, Cuba

5 **Telf:** 271 3252

Organismo y Centro de trabajo: Consejo de Estado, Instituto Finlay Centro
de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros

Dirección del Centro de trabajo: Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202, La
Coronela, La Lisa, Ciudad Habana, Cuba.

10 **Profesión u Oficio:** Master Bioquímica

Fax: 53 7 208 60 75

Email: mmartinezb@finlay.edu.cu

Firma:

Fecha:

15 **Nombre:** Juan Francisco Infante Bourzac

CI 50093007782

Dirección Particular: Ave 29 No. 3604 entre 36 y 42 CP: 11300 Playa,
Ciudad Habana, Cuba

Telf: 2024225

20 **Organismo y Centro de trabajo:** Consejo de Estado, Instituto Finlay Centro
de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros

Dirección del Centro de trabajo: Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202, La
Coronela, La Lisa, Ciudad Habana, Cuba.

Profesión u Oficio: Investigador Titular

25 **Fax:** 53 7 208 60 75

Email: jinfante@finlay.edu.cu

Firma:

Fecha:

Nombre: Astrid Ramos Morí

CI: 78012206393

Dirección Particular: Zona 12 Edificio H-15 apto 9 Alamar, Habana del Este

Telf: 652982

5 **Organismo y Centro de trabajo :** MINSAP, CQF

Dirección del Centro de trabajo: Calle 200 y 21 Atabey, Cubanacán, Playa,
Ciudad Habana, Cuba.

Profesión u Oficio: Lic. Microbiología

Fax: 537-336471

10 **Email:** astrid@biocenic.cneuro.edu.cu

Firma:

Fecha:

Nombre: Leonora González Mesa

CI: 63093011833

15 **Dirección Particular:** Ave 57 No. 13607 entre 136 y 138, Marianao, Ciudad
Habana, Cuba

Telf: 260 1332

Organismo y Centro de trabajo : MINSAP, CQF

Dirección del Centro de trabajo: Calle 200 y 21 Atabey, Cubanacán, Playa,
20 Ciudad Habana, Cuba.

Profesión u Oficio: Lic. Biología

Fax: 537-336471

Email: val@infomed.sld.cu

25 **Firma:**

Fecha: